

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 30 July 1998 (30.07.98)	
International application No.: PCT/EP98/00268	Applicant's or agent's file reference: C 1047 PCT
International filing date: 20 January 1998 (20.01.98)	Priority date: 24 January 1997 (24.01.97)
Applicant: HASLER, Thomas et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
29 June 1998 (29.06.98)☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:
_____2. The election ☒ was☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C12P 19/04, A61K 39/02, 39/385, 47/36	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/32873 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Juli 1998 (30.07.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00268 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Januar 1998 (20.01.98) (30) Prioritätsdaten: 97101143.2 24. Januar 1997 (24.01.97) EP (34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: DE usw. (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHWEIZ. SERUM- & IMPFINSTITUT BERN [CH/CH]; Postfach 2707, CH-3001 Bern (CH). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HASLER, Thomas [CH/CH]; Hopfenweg 14, CH-3007 Bern (CH). FÜRER, Emil [CH/CH]; Pelikanweg 9, CH-3074 Muri (CH). (74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER GBR; Postfach 86 07 67, D-81634 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: <u>NEW METHOD FOR ISOLATING POLYSACCHARIDES</u> (54) Bezeichnung: NEUES VERFAHREN ZUR ISOLIERUNG VON POLYSACCHARIDEN (57) Abstract <p>The invention relates to a method for isolating polysaccharides, in particular for separating endotoxins from capsule polysaccharides of Gram-negative bacterial. The polysaccharides isolated by this method are preferably used for the reproduction of polysaccharide inoculants. The invention furthermore relates to inoculants containing polysaccharides isolated by the method described in this invention.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Isolierung von Polysacchariden, insbesondere zur Abtrennung von Endotoxinen von Kapsel-Polysacchariden gram-negativer Bakterien. Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren isolierten Polysaccharide werden vorzugsweise zur Herstellung von Polysaccharidimpfstoffen verwendet. Die Erfindung betrifft ferner Impfstoffe, die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren isolierte Polysaccharide enthalten.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Neues Verfahren zur Isolierung von Polysacchariden

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Isolierung von Polysacchariden, insbesondere zur Abtrennung von Endotoxinen von Kapsel-Polysacchariden gram-negativer Bakterien. Die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren isolierten Polysaccharide werden vorzugsweise zur Herstellung von Polysaccharidimpfstoffen verwendet. Die Erfindung betrifft ferner Impfstoffe, die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren isolierte Polysaccharide enthalten.

Für die Herstellung von Impfstoffen, insbesondere Polysaccharidimpfstoffen aus bakteriellen Polysacchariden ist die Entfernung von Endotoxinen ein kritischer und entscheidender Schritt im Verlaufe der Reinigung der Polysaccharide. Das im Stand der Technik am häufigsten verwendete Verfahren zur Abtrennung von Endotoxinen von bakteriellen Polysacchariden beruht auf einer Phenolextraktion, die gegebenenfalls mehrfach wiederholt werden muß, bis der Endotoxingehalt den von den Gesundheitsbehörden erhobenen Anforderungen entspricht. Dieses Verfahren ist aufwendig und zeitraubend. Darüber hinaus ist die Arbeit mit Phenol unangenehm und verursacht unerwünschten toxischen Abfall. Außerdem sind die mit diesem aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren erzielbaren Ausbeuten an Polysacchariden häufig unbefriedigend. Andere Verfahren aus dem Stand der Technik zur Isolierung von bakteriellen Polysacchariden beruhen auf der Verwendung von Affinitätsäulen. Häufig sind diese für die Gesundheit bedenklich (z.B. die Verwendung von Polymyxin B-haltigem Säulenmaterial). Darüber hinaus haben viele Säulenmaterialien nur beschränkte Kapazitäten, was für die Gewinnung technisch verwertbarer Ausbeuten an Polysacchariden re-

lativ große und damit teure Säulen bedingt (vgl. z.B. US-A 5,045,456, US-A 5,039,610 und US-A 5,034,519).

Der Erfindung lag somit die Aufgabe zugrunde, ein vereinfachtes, wirtschaftlich sinnvolles und für die Gesundheit weniger belastendes Verfahren zur Isolierung von Polysacchariden bereitzustellen. Die Lösung dieser Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen gekennzeichneten Ausführungsformen erreicht.

Die Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Isolierung von Polysacchariden, wobei man folgende Schritte durchführt:

- (a) Mischen einer bakteriellen Polysaccharidfraktion mit einer Detergenslösung;
- (b) Alkoholzugabe zu einer Endkonzentration, die unter der Konzentration liegt, bei der das Polysaccharid ausfällt;
- (c) Mischen der Lösung;
- (d) Filtrieren der Lösung;
- (e) Abtrennung des Polysaccharids von Detergens und Alkohol.

Bakterielle Polysaccharidfraktionen, die im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden können, sind durch im Stand der Technik bekannte Verfahren herstellbar; vgl. z.B. Gotschlich et al., J. Exp. Med. 129 (1969), 1349-1365 sowie Schneerson et al., J. Exp. Med. 152 (1980) 361-376. Die Alkoholkonzentration, bei der das Polysaccharid in Gegenwart der Detergenslösung ausfällt, ist für den Fachmann auf konventionelle Weise bestimmbar. Beispielsweise kann diese Konzentration durch einfache Testreihen ermittelt werden.

Das Umsetzen der Lösung, d.h. das Ausfällen des Endotoxins aus der Polysaccharidlösung erfolgt üblicherweise 1 Minute bis 1 Stunde, kann aber auch mehrere Stunden erfolgen. Das erfindungsgemäße Verfahren ist im Gegensatz zu den im Stand der Technik bekannten Verfahren einfach, schnell, billig und verursacht weniger toxischen Abfall. Darüber hinaus sind die

Ausbeuten an Polysaccharid deutlich höher. Das erfindungsgemäße Verfahren beruht auf einer selektiven Alkoholfällung in Gegenwart von mindestens einem Detergens, welches nicht kovalente Interaktionen zwischen Polysacchariden, Lipopolysacchariden und Proteinen aufhebt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist der zuzugebende Alkohol Ethanol.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens erfolgt die Abtrennung des Polysaccharids von Detergens und Alkohol durch Fällung des Polysaccharids durch weitere Alkoholzugabe.

Diese Ausführungsform des Verfahrens ist besonders vorteilhaft, da die Polysaccharidfällung und damit die Abtrennung von Detergentien und Alkohol durch einfache weitere Zugabe des Alkohols erreicht werden kann. In einer anderen Ausführungsform kann die Fällung des Polysaccharids auch durch Zugabe eines Alkohols erreicht werden, der sich von dem unterscheidet, der in Schritt (b) verwendet wird.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Verfahren, wobei die Polysaccharide aus gram-negativen Bakterien stammen. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind die gram-negativen Bakterien Bakterien der Gattung *Haemophilus*, *Neisseria*, *Klebsiella* oder *Escherichia* und insbesondere der Art *Haemophilus influenzae* (Typ b), *Neisseria meningitidis*, *Klebsiella pneumoniae* oder *Escherichia coli*. Bei den hier in Rede stehenden Polysacchariden handelt es sich um Kapsel-Polysaccharide.

Die Isolierung von Polysacchariden aus Bakterien dieser Gattungen bzw. Arten ist deshalb besonders bevorzugt, da sich diese Polysaccharide zur Impfung gegen folgende Krankheiten eignen: Meningitis, Epiglottitis, Otitis media, Pneumonie, Arthritis, Sepsis, nosokomiale Infektionen, Harnwegsinfektionen und Gastroenteritis.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist das Detergens ein anionisches Tensid. Besonders bevorzugt ist ein Verfahren, wobei das anionische Tensid ein Alkylsulfat, beispielsweise Natriumdodecylsulfat (SDS) ist.

Der Vorteil des Einsatzes von SDS im erfindungsgemäßen Verfahren liegt u.a. darin, daß SDS von einer Vielzahl von Herstellern bezogen werden kann und darüber einen günstigen Verkaufspreis aufweist.

In einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Tensidkonzentration in der der Polysaccharidfraktion in dem oben genannten Schritt (a) zugesetzten Lösung höchstens 20 % (Gew./Gew.). Wie bereits vorstehend erwähnt, ist das Tensid vorzugsweise ein Alkylsulfat und beispielsweise SDS.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt ist ein Verfahren, wobei die Tensidkonzentration in der Polysaccharidlösung, beispielsweise die SDS-Konzentration, 0,1 % bis 4 % (Endkonzentration, Gew./Gew.) beträgt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird der Alkohol in Schritt (b) zu einer Endkonzentration zu der Lösung gegeben, die etwa 10 % unter der Konzentration liegt, bei der das Polysaccharid ausfällt.

Es hat sich durch empirische Testreihen herausgestellt, daß die Zugabe des Alkohols im Schritt (b) zu dieser Endkonzentration besonders vorteilhaft ist, weil der Verlust an Polysaccharid bei dieser Konzentration gering ist und Endotoxin trotzdem effizient ausgefällt wird.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Ausgangskonzentration an Po-

lysacchariden in der Polysaccharidfraktion größer als 10 mg/ml.

Während das erfindungsgemäße Verfahren auch mit geringeren Ausgangskonzentrationen an Polysacchariden in der Polysaccharidfraktion durchgeführt werden kann, sollte die vorstehend genannte Konzentration als Mindestkonzentration besonders aus wirtschaftlichen Gesichtspunkten im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt werden.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung betrifft ein Verfahren, wobei die Filtration durch einen Polymerfilter erfolgt.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird für die Filtration ein Tiefenfilter eingesetzt.

Der Begriff "Tiefenfilter" bedeutet im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung einen Filter, der im Gegensatz zu einem Membranfilter (2-dimensional) eine 3-dimensionale Struktur (Tiefe) besitzt. Dieser Aufbau hat zur Folge, daß ein Tiefenfilter eine hohe Partikelrückhaltekapazität besitzt und entsprechend nicht so schnell verstopft.

Der Einsatz von Polymer- bzw. Tiefenfiltern hat sich erfindungsgemäß besonders bewährt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß ein Polymerfilter auch Tiefenfilter und umgekehrt ein Tiefenfilter auch ein Polymerfilter sein kann, daß diese Bedingung jedoch nicht zwingend ist.

Die Isolierung der Polysaccharide nach dem erfindungsgemäßen Verfahren stellt sich als besonders effizient dar, wenn zur Filtration Tiefenfilter eingesetzt werden.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist der Polymerfilter und/oder der Tiefenfilter ein Polypropylenfilter.

Die Erfindung betrifft ferner einen Polysaccharidimpfstoff, der dadurch gekennzeichnet ist, daß er ein Polysaccharid

enthält, das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren isoliert wurde. Gegebenenfalls enthält dieser Polysaccharidimpfstoff ferner einen pharmazeutisch verträglichen Träger. Beispiele für derartige Träger sind Tetanustoxoid, Diphtherietoxoid, Pseudomonas Exotoxin A und Choleratoxin.

Der erfindungsgemäße Polysaccharidimpfstoff ist wie den vorstehenden Ausführungen entnommen werden kann, besonders einfach und billig herstellbar. Seine Herstellung ist darüber hinaus für das Laborpersonal aus gesundheitlicher Sicht besonders unbedenklich. Ein Beispiel für den erfindungsgemäßen Impfstoff ist ein auf Meningokokkenpolysaccharid basierender Impfstoff. Diese wie auch die nachfolgend genannten Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Impfstoffs werden parenteral verabreicht, wobei die Verabreichung ein bis mehrere Male und vorzugsweise (wo nicht anders angezeigt) mehrere Male erfolgt. Üblicherweise wird die Verabreichung intramuskular oder subkutan verabreicht, wobei pro Dosis 1-50 μg Polysaccharid eingesetzt werden.

Der erfindungsgemäße Polysaccharidimpfstoff eignet sich insbesondere zur Impfung gegen Meningitis, Epiglottitis, Otitis media, Pneumonie, Arthritis, Sepsis, nosokomiale Infektionen, Harnwegsinfektionen oder Gastroenteritis. Darüber hinaus kann der erfindungsgemäße Polysaccharidimpfstoff jedoch auch für die Impfung gegen andere Krankheiten eingesetzt werden, die durch Kapselpolysaccharide tragende gram-negative Bakterien verursacht werden.

Außerdem betrifft die Erfindung ein Konjugat, das aus einem nach dem erfindungsgemäßen Verfahren isolierten Polysaccharid und einem chemisch damit verknüpften pharmazeutisch verträglichen Protein besteht. Beispiele für derartige Proteine sind Tetanustoxoid, Diphtherietoxoid, Pseudomonas Exotoxin A und Choleratoxin. Bevorzugte Dosen umfassen 1-20 μg an Konjugat.

Darüber hinaus betrifft die Erfindung einen Konjugatimpfstoff, der ein nach dem erfindungsgemäßen Verfahren isoliertes Polysaccharid und chemisch damit verknüpft ein pharmazeutisch verträgliches Protein enthält.

Der erfindungsgemäße Konjugatimpfstoff wird bevorzugt für die Immunisierung bzw. Prophylaxe gegen die vorgenannten Krankheiten eingesetzt.

Insbesondere bevorzugt ist dabei, daß die Immunisierung bei Kleinkindern durchgeführt wird.

Die Erfindung betrifft des weiteren einen Kombinationsimpfstoff, der ein nach dem erfindungsgemäßen Verfahren isoliertes Polysaccharid oder ein erfindungsgemäßes Konjugat sowie eine weitere immunogene Komponente enthält, wobei die zusätzliche immunogene Komponente vorzugsweise eine Immunantwort gegen ein Pathogen induziert, das ein anderes Pathogen als das ist, aus dem das Polysaccharid stammt. Beispiele für einen Kombinationsimpfstoff ist ein Haemophilus influenzae-Impfstoff, in dem das entsprechende Polysaccharid mit Tetanustoxoid konjugiert ist. Zusätzlich können in diesem Impfstoff z.B. Pertussis-, Diphtherie-, Tetanus- und Hepatitis B-Komponenten formuliert werden. Bevorzugte Dosen umfassen 1-20 µg an Polysaccharid im Kombinationsimpfstoff, besonders bevorzugt sind 1-10 µg, beispielsweise beim vorstehend beschriebenen Haemophilus influenzae Kombinationsimpfstoff an Haemophilus influenzae-Polysaccharid. Bevorzugte Dosen für Diphtheriekomponenten sind in diesem Impfstoff 15-25 Lf (Limit of flocculation), für Tetanuskomponenten 5-10 Lf und für Pertussiskomponenten mehr als 4 IE (Internationale Einheiten). Der Fachmann kann Dosen/Konzentrationen weiterer Komponenten im erfindungsgemäßen Kombinationsimpfstoff nach Standardverfahren/Standardvorschriften bestimmen. Der erfindungsgemäße Kombinationsimpfstoff wird vorzugsweise nur einmal verabreicht.

Vorzugsweise ist die weitere immunogene Komponente ein Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis-, Hepatitis B- oder Polio-myelitis-Antigen.

Schließlich betrifft die Erfindung die Verwendung eines Polysaccharids, das nach dem erfindungsgemäßen Verfahren isoliert wurde, als Zwischenprodukt für die Herstellung eines Konjugat- oder Kombinationsimpfstoffes. Das Zwischenprodukt wird dabei mit einem pharmazeutisch verträglichen Protein chemisch zum Konjugat verknüpft. Dementsprechend betrifft die Erfindung vorzugsweise eine Verwendung, wobei der Konjugat- oder Kombinationsimpfstoff als Wirkkomponente ein Konjugat enthält, das aus einem nach dem erfindungsgemäßen Verfahren isolierten Polysaccharid und einem chemisch damit verknüpften pharmazeutisch verträglichen Protein besteht.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Isolierung eines Haemophilus influenzae Typ b Kapsel-Polysaccharids

Eine nach konventionellen Verfahren aufgearbeitete Kapsel-Polysaccharidfraktion (PRP, Polyribosylribitolphosphat) aus Haemophilus influenzae Typ b wird in einer Konzentration von > 10 mg/ml mit einer 4%-igen SDS-Lösung gemischt. Daraufhin wird Ethanol zu einer Endkonzentration zugegeben, die etwa 10 % unter der Konzentration liegt, bei der das Polysaccharid auszufallen beginnt. Die Lösung wird etwa 20 Minuten lang gemischt, wobei auch Zeiträume von 1 Minute bis mehrere Stunden geeignet erscheinen, worauf sich eine leichte Trübung einstellt. Anschließend wird durch einen Polypropylen-Tiefenfilter filtriert. Die Endotoxine werden durch diesen Filtrationsschritt abgetrennt und verbleiben im Filter. Vermutlich sind sowohl Filtrations- als auch Adsorptionseffekte für die Abtrennung der Endotoxine verantwortlich. Das

filtrierte Polysaccharid wird anschließend durch weitere Ethanolzugabe gefällt, wobei das SDS in Lösung verbleibt. Das gefällte Polysaccharid kann durch weitere Ethanolfällungen von bleibenden SDS-Verunreinigungen abgetrennt werden. Eine weitere Aufarbeitung des Polysaccharides sowie die Konfektionierung als Impfstoff, wobei das Polysaccharid vorzugsweise chemisch mit einem geeigneten Trägerprotein verknüpft wird, erfolgt nach im Stand der Technik bekannten, üblichen Verfahren. In der genannten bevorzugten Ausführungsform ist das Polysaccharid auch ein Zwischenprodukt für einen Konjugatimpfstoff.

Beispiel 2

Isolierung von *Neisseria meningitidis* Typ (A) und (C) Kapsel-Polysacchariden

Neisseria meningitidis Typ (A) und (C) Kapsel-Polysaccharide wurden den gleichen Verfahrensschritten, wie in Beispiel 1 beschrieben, unterworfen.

Die Ausbeuten an mit den in den Beispielen 1 und 2 beschriebenen Verfahren erhaltenen Polysacchariden sind in Tabellen I und II dargestellt. Es zeigt sich, daß die Ausbeute an *Haemophilus influenzae* Typ (b) Kapsel-Polysaccharid, die mit dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlich ist, wesentlich höher ist als Polysaccharid, das mit im Stand der Technik bekannten Verfahren (Phenolextraktion) erhalten werden kann.

Tabelle I

Isolierung von H. influenza Typ b Kapselpolysaccharid (PRP)

PRP-Chargen- nummer ¹	Verfahren	PRP-Menge (g)	Endotoxin		PRP-Ausbeute (%)
			vorher (EU/ μ g/PRP)	nachher	
27	5 x Phenol	8,3	475	26	67
627095	EtOH/SDS	1,9	72,5	0,11	>95
611496	EtOH/SDS	75	55	<0,05	>95

¹ Bei den Chargennummern handelt es sich um interne Nummern des Anmelders, CH-Serum. Die Chargen wurden nach üblichen Verfahren hergestellt.

Tabelle II

Isolierung von N. meningitidis Gruppe C Kapselpolysaccharid (GCMP)

GCMP-Char- gennummer ¹	Verfahren	GCMP-Menge (g)	Endotoxin		GCMP-Ausbeute (%)
			vorher (EU/ μ g/GCMP)	nachher	
150396	EtOH/SDS	7,3	46,8	7,7	92
905096	EtOH/SDS	7,5	258	1,1	77
906096	EtOH/SDS	7,8	85	0,1	67

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Isolierung von Polysacchariden, wobei man folgende Schritte durchführt:
 - (a) Mischen einer bakteriellen Polysaccharidfraktion mit einer Detergenslösung;
 - (b) Alkoholzugabe zu einer Endkonzentration, die unter der Konzentration liegt, bei der das Polysaccharid ausfällt;
 - (c) Mischen der Lösung;
 - (d) Filtrieren der Lösung;
 - (e) Abtrennung des Polysaccharids von Detergens und Alkohol.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Alkohol Ethanol ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Abtrennung des Polysaccharids durch Fällung des Polysaccharids durch weitere Alkoholzugabe erfolgt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Polysaccharide aus gram-negativen Bakterien stammen.
5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die gram-negativen Bakterien Bakterien der Gattung Haemophilus, Neisseria, Klebsiella oder Escherichia und insbesondere der Art Haemophilus influenzae (Typ b), Klebsiella pneumoniae, Neisseria meningitidis oder Escherichia coli sind.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Detergens ein anionisches Tensid ist.
7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei das anionische Tensid ein Alkylsulfat, beispielsweise Natriumdodecylsulfat (SDS) ist.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, wobei die Tensidkonzentration in der der Polysaccharidfraktion in Schritt (a) zugesetzten Lösung höchstens 20 % (Gew./Gew.) beträgt.
9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei die Tensidkonzentration in der Polysaccharidlösung 0,1 % bis 4 % (Endkonzentration, Gew./Gew.) beträgt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei der Alkohol in Schritt (b) zu einer Endkonzentration zu der Lösung gegeben wird, die etwa 10 % unter der Konzentration liegt, bei der das Polysaccharid ausfällt.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Ausgangskonzentration an Polysacchariden in der Polysaccharidfraktion größer als 10 mg/ml ist.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei die Filtration durch einen Polymerfilter erfolgt.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei die Filtration durch einen Tiefenfilter erfolgt.
14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, wobei der Polymerfilter und/oder der Tiefenfilter ein Polypropylenfilter ist.
15. Polysaccharidimpfstoff, dadurch gekennzeichnet, daß er ein Polysaccharid enthält, das nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14 isoliert wurde, sowie gegebenenfalls einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
16. Polysaccharidimpfstoff nach Anspruch 15 zur Prophylaxe gegen Meningitis, Epiglottitis, Otitis media, Pneumonie, Arthritis, Sepsis, nosokomiale Infektionen, Harnwegsinfektionen oder Gastroenteritis.

17. Konjugat, dadurch gekennzeichnet, daß es aus einem Polysaccharid besteht, das nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14 isoliert wurde, sowie einem chemisch damit verknüpften pharmazeutisch verträglichen Protein.
18. Konjugatimpfstoff, dadurch gekennzeichnet, daß er ein Polysaccharid enthält, das nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14 isoliert wurde, sowie ein chemisch damit verknüpftes pharmazeutisch verträgliches Protein.
19. Kombinationsimpfstoff, dadurch gekennzeichnet, daß er ein Polysaccharid, das nach dem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14 isoliert wurde oder ein Konjugat nach Anspruch 17, sowie mindestens eine weitere immunogene Komponente enthält.
20. Kombinationsimpfstoff nach Anspruch 19, wobei die weitere immunogene Komponente ein Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis-, Hepatitis B- oder Poliomyelitis-Antigen ist.
21. Verwendung eines Polysaccharids, das nach einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14 isoliert wurde, als Zwischenprodukt für die Herstellung eines Konjugat- oder Kombinationsimpfstoffes.
22. Verwendung nach Anspruch 20, wobei der Konjugat- oder Kombinationsimpfstoff als Wirkkomponente ein Konjugat enthält, das aus einem Polysaccharid, das nach einem Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14 isoliert wurde und einem chemisch damit verknüpften pharmazeutisch verträglichen Protein besteht.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/00268

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C12P19/04 A61K39/02 A61K39/385 A61K47/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C12P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 407 037 A (MERCK & CO. INC. NC.) 9 January 1991 see the whole document	1-22
X	E. C. GOTSCHLICH ET AL.: "Human Immunity to the Meningococcus." J. EXP. MED., vol. 129, no. 4, 1969, pages 1349-1365, XP002063730 cited in the application see the whole document	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 April 1998

Date of mailing of the international search report

22. 05. 98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Douschan, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/00268

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0407037 A	09-01-91	CA 2018709 A	12-12-90
		CY 1982 A	05-09-97
		DE 69012682 D	27-10-94
		HK 8097 A	24-01-97
		JP 3095201 A	19-04-91
		US 5019502 A	28-05-91
		US 5045456 A	03-09-91
		US 5039610 A	13-08-91

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 98/00268

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C12P19/04 A61K39/02 A61K39/385 A61K47/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C12P A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 407 037 A (MERCK & CO. INC. NC.) 9. Januar 1991 siehe das ganze Dokument	1-22
X	E. C. GOTSCHLICH ET AL.: "Human Immunity to the Meningococcus." J. EXP. MED., Bd. 129, Nr. 4, 1969, Seiten 1349-1365, XP002063730 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	1-22

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. April 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22. 05. 98

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Douschan, K

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

DEC 27 1999
TECH CENTER 1600/2900

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference C 1047 PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP98/00268	International filing date (day/month/year) 20 January 1998 (20.01.1998)	Priority date (day/month/year) 24 January 1997 (24.01.1997)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12P 19/04		
Applicant SCHWEIZ. SERUM- & IMPFINSTITUT BERN		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 2 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29 June 1998 (29.06.1998)	Date of completion of this report
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer Telephone No. 49-89-2399-0

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP98/00268

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-10, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 14-22, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1-13, filed with the letter of 18 January 1999 (18.01.1999),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 98/00268

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-13	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. The documents cited in the international search report are referred to here using the following abbreviations:

D1: EP-A-0 407 037

D2: J. Exp. Med., Vol. 129, No. 4, 1969, pp. 1349-1365

2. Novelty and inventive step (PCT Article 33(1)-(3))

Claims 1-13 relate to a method for isolating polysaccharides, according to which a bacterial polysaccharide fraction is mixed with a detergent, an alcohol is added in a total concentration lower than that at which the polysaccharide is precipitated, the solution is mixed and filtered, and the polysaccharide is separated out. The filtration is carried out using a deep-bed filter. The claimed method is not described in any of the available prior art documents and therefore appears to be novel (PCT Article 33(1) and (2)).

With regard to the matter of inventive step, the methods described in the prior art are more complicated and do not suggest the possibility of omitting individual stages and still obtaining the same effect. Moreover, the use of a deep-bed filter,

which according to page 5 of the present application has particular advantages, is neither mentioned nor suggested by D1 or D2.

The problem addressed by the application is that of providing a simple, non-toxic method for isolating polysaccharides. This problem is solved by the claimed method. Since the solution is not suggested by the prior art, the subject matter of Claims 1-13 can be acknowledged as involving an inventive step (PCT Article 33(1) and (3)).

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

- a) Contrary to the requirement of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description does not indicate the relevant prior art disclosed in document D1, nor does it cite the said document.
- b) As a precautionary note, the applicant is reminded that the expressions "for example" and "in particular" in Claims 7 and 5 do not have any limiting effect.

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

- a) The description is not consistent with the amended Claims 1-13 (PCT Article 6).
- b) Claim 13 and lines 21-25 on page 5 of the description are not consistent with Claim 1 because Claim 1 now refers exclusively to a deep-bed filter. The phrase "... in which the polymer filter and/or deep-bed filter is a polypropylene filter" in Claim 13 and the corresponding passage in the description are therefore unclear.

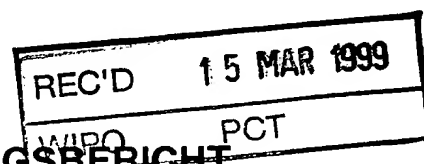
1609 T15

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)





Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts C 1047 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP98/00268	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20/01/1998	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 24/01/1997
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12P19/04		
Anmelder SCHWEIZ. SERUM- & IMPFINSTITUT BERN et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
- ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und d r gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 29/06/1998	Datum der Fertigstellung dieses Berichts
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter Douschan, K Tel. Nr. (+49-89) 2399 8702 

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-10 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

14-22 ursprüngliche Fassung

1-13 eingegangen am 18/01/1999 mit Schreiben vom 18/01/1999

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-13
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-13
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-13
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt

Ad V:

- 1). Die im Internationalen Recherchenbericht angeführten Dokumente werden durch folgende Abkürzungen zitiert:

D1 = EP-A-0 407 037, und

D2 = J. Exp. Med., Bd. 129, Nr. 4, 1969, S. 1349-1365.

- 2). **Neuheit und erfinderische Tätigkeit - Art. 33(1)-(3) PCT:**

Ansprüche 1-13 betreffen ein Verfahren zur Isolierung von Polysacchariden, wobei eine bakterielle Polysaccharidfraktion mit einem Detergens gemischt wird, Alkohol zugegeben wird bis eine Konzentration, die unter der Konzentration liegt, bei der das Polysaccharid ausfällt, gemischt, filtriert und das Polysaccharid abgetrennt wird. Das Filtrieren der Lösung erfolgt durch einen Tiefenfilter. Keines der Dokumente des verfügbaren Standes der Technik beschreibt das beanspruchte Verfahren, das somit neu zu sein scheint (Art. 33(1) und (2) PCT).

Im Hinblick auf erfinderische Tätigkeit wird festgestellt, daß die im Stand der Technik aufgeführten Verfahren komplexer sind und daher ein Weglassen einzelner Verfahrensschritte bei gleichbleibendem Ergebnis nicht nahelegen. Ebenso wird die Verwendung eines Tiefenfilters, der gemäß Seite 5 der vorliegenden Beschreibung besonders vorteilhaft ist, in D1 und D2 weder erwähnt noch nahegelegt.

Der vorliegenden Anmeldung lag die Aufgabe zugrunde, ein einfaches und nichttoxisches Verfahren zur Isolierung von Polysacchariden bereitzustellen. Diese Aufgabe wurde durch das beanspruchte Verfahren gelöst. Da die Lösung durch den Stand der Technik nicht nahegelegt wird, kann für den Gegenstand der Ansprüche 1-13 eine erfinderische Tätigkeit anerkannt werden (Art. 33(1) und (3) PCT).

ad VII:

- a) Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in dem Dokument D1 offenbarte einschlägige Stand der

Technik noch dieses Dokument angegeben.

- b) Die Anmelderin wird vorsorglich darauf hingewiesen, daß die Ausdrücke "beispielsweise" und "insbesondere" in den Ansprüchen 7 und 5 nicht limitierend sind.

ad VIII:

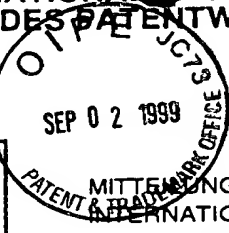
- a) Die Beschreibung ist nicht an die neu eingereichten Ansprüche 1-13 angepasst worden (Art. 6 PCT).
- b) Anspruch 13 und Beschreibung Seite 5 Zeilen 21-25 sind im Widerspruch zu Anspruch 1, da nunmehr nurmehr Tiefenfilter verwendet werden. Somit sind die Passage in Anspruch 13 "...wobei der Polymerfilter und/oder Tiefenfilter ein Polypropylenfilter ist" und die korrespondierende Passage in der Beschreibung unklar.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Isolierung von Polysacchariden, wobei man folgende Schritte durchführt:
 - (a) Mischen einer bakteriellen Polysaccharidfraktion mit einer Detergenslösung;
 - (b) Alkoholzugabe zu einer Endkonzentration, die unter der Konzentration liegt, bei der das Polysaccharid ausfällt;
 - (c) Mischen der Lösung;
 - (d) Filtrieren der Lösung durch einen Tiefenfilter;
 - (e) Abtrennung des Polysaccharids von Detergens und Alkohol.
2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Alkohol Ethanol ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Abtrennung des Polysaccharids durch Fällung des Polysaccharids durch weitere Alkoholzugabe erfolgt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Polysaccharide aus gram-negativen Bakterien stammen.
5. Verfahren nach Anspruch 4, wobei die gram-negativen Bakterien Bakterien der Gattung Haemophilus, Neisseria, Klebsiella oder Escherichia und insbesondere der Art Haemophilus influenzae (Typ b), Klebsiella pneumoniae, Neisseria meningitidis oder Escherichia coli sind.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Detergens ein anionisches Tensid ist.
7. Verfahren nach Anspruch 6, wobei das anionische Tensid ein Alkylsulfat, beispielsweise Natriumdodecylsulfat (SDS) ist.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, wobei die Tensidkonzentration in der der Polysaccharidfraktion in Schritt (a) zugesetzten Lösung höchstens 20 % (Gew./Gew.) beträgt.
9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei die Tensidkonzentration in der Polysaccharidlösung 0,1 % bis 4 % (Endkonzentration, Gew./Gew.) beträgt.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei der Alkohol in Schritt (b) zu einer Endkonzentration zu der Lösung gegeben wird, die etwa 10 % unter der Konzentration liegt, bei der das Polysaccharid ausfällt.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Ausgangskonzentration an Polysacchariden in der Polysaccharidfraktion größer als 10 mg/ml ist.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei die Filtration durch einen Polymerfilter erfolgt.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei der Polymerfilter und/oder der Tiefenfilter ein Polypropylenfilter ist.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS



PCT

Absender: INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

An
VOSSIUS & PARTNER
z.H. VOSSIUS & PARTNER
Postfach 86 07 67
D-81634 München
GERMANY

EINGEGANGEN
Vossius & Partner GbR

25. Mai 1998

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERMITTLUNG DES
INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHTS
ODER DER ERKLÄRUNG

(Regel 44.1 PCT)

Frist
bearb.: 22.7.
22.6.98

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr) 22/05/1998

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
C 1047 PCT

WEITERES VORGEHEN siehe Punkt 1 und 4 unten

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 98/00268

Internationales Anmeldedatum
(Tag/Monat/Jahr) 20/01/1998

Anmelder
SCHWEIZ. SERUM- & IMPFINSTITUT BERN et al.

1. ☒ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß der internationale Recherchenbericht erstellt wurde und ihm hiermit übermittelt wird.
Einreichung von Änderungen und einer Erklärung nach Artikel 19:
 Der Anmelder kann auf eigenen Wunsch die Ansprüche der internationalen Anmeldung ändern (siehe Regel 46):

Bis wann sind Änderungen einzureichen?
 Die Frist zur Einreichung solcher Änderungen beträgt üblicherweise zwei Monate ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts; weitere Einzelheiten sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.

Wo sind die Änderungen einzureichen?
 Unmittelbar beim Internationalen Büro der WIPO, 34, CHEMIN des Colombettes, CH-1211 Genf 20,
 Telefaxnr.: (41-22) 740.14.35

 Nähere Hinweise sind den Anmerkungen auf dem Beiblatt zu entnehmen.
2. ☐ Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß kein internationaler Recherchenbericht erstellt wird und daß ihm hiermit die Erklärung nach Artikel 17(2)a) übermittelt wird.
3. ☐ Hinsichtlich des Widerspruchs gegen die Entrichtung einer zusätzlichen Gebühr (zusätzlicher Gebühren) nach Regel 40.2 wird dem Anmelder mitgeteilt, daß

☐ der Widerspruch und die Entscheidung hierüber zusammen mit seinem Antrag auf Übermittlung des Wortlauts sowohl des Widerspruchs als auch der Entscheidung hierüber an die Bestimmungsämter dem Internationalen Büro übermittelt worden sind.

☐ noch keine Entscheidung über den Widerspruch vorliegt; der Anmelder wird benachrichtigt, sobald eine Entscheidung getroffen wurde.
4. **Weiteres Vorgehen:** Der Anmelder wird auf folgendes aufmerksam gemacht:
 Kurz nach Ablauf von 18 Monaten seit dem Prioritätsdatum wird die internationale Anmeldung vom Internationalen Büro veröffentlicht. Will der Anmelder die Veröffentlichung verhindern oder auf einen späteren Zeitpunkt verschieben, so muß gemäß Regel 90 bis bzw. 90bis vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung eine Erklärung über die Zurücknahme der internationalen Anmeldung oder des Prioritätsanspruchs beim Internationalen Büro eingehen.

 Innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum ist ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung einzureichen, wenn der Anmelder den Eintritt in die nationale Phase bis zu 30 Monaten seit dem Prioritätsdatum (in manchen Ämtern sogar noch länger) verschieben möchte.

 Innerhalb von 20 Monaten seit dem Prioritätsdatum muß der Anmelder die für den Eintritt in die nationale Phase vorgeschriebenen Handlungen vor allen Bestimmungsämtern vornehmen, die nicht innerhalb von 19 Monaten seit dem Prioritätsdatum in der Anmeldung oder einer nachträglichen Auswählerklärung ausgewählt wurden oder nicht ausgewählt werden konnten, da für sie Kapitel II des Vertrages nicht verbindlich ist.

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Véronique Baillou

ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220

Diese Anmerkungen sollen grundlegende Hinweise zur Einreichung von Änderungen gemäß Artikel 19 geben. Diesen Anmerkungen liegen die Erfordernisse des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (PCT), der Ausführungsordnung und der Verwaltungsrichtlinien zu diesem Vertrag zugrunde. Bei Abweichungen zwischen diesen Anmerkungen und obengenannten Texten sind letztere maßgebend. Nähere Einzelheiten sind dem PCT-Leitfaden für Anmelder, einer Veröffentlichung der WIPO, zu entnehmen.

Die in diesen Anmerkungen verwendeten Begriffe "Artikel", "Regel" und "Abschnitt" beziehen sich jeweils auf die Bestimmungen des PCT-Vertrags, der PCT-Ausführungsordnung bzw. der PCT-Verwaltungsrichtlinien.

HINWEISE ZU ÄNDERUNGEN GEMÄSS ARTIKEL 19

Nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts hat der Anmelder die Möglichkeit, einmal die Ansprüche der internationalen Anmeldung zu ändern. Es ist jedoch zu betonen, daß, da alle Teile der internationalen Anmeldung (Ansprüche, Beschreibung und Zeichnungen) während des internationalen vorläufigen Prüfungsverfahrens geändert werden können, normalerweise keine Notwendigkeit besteht, Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 einzureichen, außer wenn der Anmelder z.B. zum Zwecke eines vorläufigen Schutzes die Veröffentlichung dieser Ansprüche wünscht oder ein anderer Grund für eine Änderung der Ansprüche vor ihrer internationalen Veröffentlichung vorliegt. Weiterhin ist zu beachten, daß ein vorläufiger Schutz nur in einigen Staaten erhältlich ist.

Welche Teile der internationalen Anmeldung können geändert werden?

Im Rahmen von Artikel 19 können nur die Ansprüche geändert werden.

In der internationalen Phase können die Ansprüche auch nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert (oder nochmals geändert) werden. Die Beschreibung und die Zeichnungen können nur nach Artikel 34 vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde geändert werden.

Beim Eintritt in die nationale Phase können alle Teile der internationalen Anmeldung nach Artikel 28 oder gegebenenfalls Artikel 41 geändert werden.

Bis wann sind Änderungen einzureichen?

Innerhalb von zwei Monaten ab der Übermittlung des internationalen Recherchenberichts oder innerhalb von sechzehn Monaten ab dem Prioritätsdatum, je nachdem, welche Frist später abläuft. Die Änderungen gelten jedoch als rechtzeitig eingereicht, wenn sie dem Internationalen Büro nach Ablauf der maßgebenden Frist, aber noch vor Abschluß der technischen Vorbereitungen für die internationale Veröffentlichung (Regel 46.1) zugehen.

Wo sind die Änderungen nicht einzureichen?

Die Änderungen können nur beim Internationalen Büro, nicht aber beim Anmeldeamt oder der Internationalen Recherchenbehörde eingereicht werden (Regel 46.2).

Falls ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung eingereicht wurde/wird, siehe unten.

In welcher Form können Änderungen erfolgen?

Eine Änderung kann erfolgen durch Streichung eines oder mehrerer ganzer Ansprüche, durch Hinzufügung eines oder mehrerer neuer Ansprüche oder durch Änderung des Wortlauts eines oder mehrerer Ansprüche in der eingereichten Fassung.

Für jedes Anspruchsblatt, das sich aufgrund einer oder mehrerer Änderungen von dem ursprünglich eingereichten Blatt unterscheidet, ist ein Ersatzblatt einzureichen.

Alle Ansprüche, die auf einem Ersatzblatt erscheinen, sind mit arabischen Ziffern zu numerieren. Wird ein Anspruch gestrichen, so brauchen, die anderen Ansprüche nicht neu numeriert zu werden. Im Fall einer Neunumerierung sind die Ansprüche fortlaufend zu numerieren (Verwaltungsrichtlinien, Abschnitt 205 b)).

Die Änderungen sind in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Welche Unterlagen sind den Änderungen beizufügen?

Begleitschreiben (Abschnitt 205 b)):

Die Änderungen sind mit einem Begleitschreiben einzureichen.

Das Begleitschreiben wird nicht zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht. Es ist nicht zu verwechseln mit der "Erklärung nach Artikel 19(1)" (siehe unten, "Erklärung nach Artikel 19 (1)").

Das Begleitschreiben ist nach Wahl des Anmelders in englischer oder französischer Sprache abzufassen. Bei englischsprachigen internationalen Anmeldungen ist das Begleitschreiben aber ebenfalls in englischer, bei französischsprachigen internationalen Anmeldungen in französischer Sprache abzufassen.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100



ANMERKUNGEN ZU FORMBLATT PCT/ISA/220 (Fortsetzung)

Im Begleitschreiben sind die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen anzugeben. So ist insbesondere zu jedem Anspruch in der internationalen Anmeldung anzugeben (gleichlautende Angaben zu verschiedenen Ansprüchen können zusammengefaßt werden), ob

- i) der Anspruch unverändert ist;
- ii) der Anspruch gestrichen worden ist;
- iii) der Anspruch neu ist;
- iv) der Anspruch einen oder mehrere Ansprüche in der eingereichten Fassung ersetzt;
- v) der Anspruch auf die Teilung eines Anspruchs in der eingereichten Fassung zurückzuführen ist.

Im folgenden sind Beispiele angegeben, wie Änderungen im Begleitschreiben zu erläutern sind:

1. [Wenn anstelle von ursprünglich 48 Ansprüchen nach der Änderung einiger Ansprüche 51 Ansprüche existieren]:
"Die Ansprüche 1 bis 29, 31, 32, 34, 35, 37 bis 48 werden durch geänderte Ansprüche gleicher Numerierung ersetzt; Ansprüche 30, 33 und 36 unverändert; neue Ansprüche 49 bis 51 hinzugefügt."
2. [Wenn anstelle von ursprünglich 15 Ansprüchen nach der Änderung aller Ansprüche 11 Ansprüche existieren]:
"Geänderte Ansprüche 1 bis 11 treten an die Stelle der Ansprüche 1 bis 15."
3. [Wenn ursprünglich 14 Ansprüche existierten und die Änderungen darin bestehen, daß einige Ansprüche gestrichen werden und neue Ansprüche hinzugefügt werden]:
Ansprüche 1 bis 6 und 14 unverändert; Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt. "Oder" Ansprüche 7 bis 13 gestrichen; neue Ansprüche 15, 16 und 17 hinzugefügt; alle übrigen Ansprüche unverändert."
4. [Wenn verschiedene Arten von Änderungen durchgeführt werden]:
"Ansprüche 1-10 unverändert; Ansprüche 11 bis 13, 18 und 19 gestrichen; Ansprüche 14, 15 und 16 durch geänderten Anspruch 14 ersetzt; Anspruch 17 in geänderte Ansprüche 15, 16 und 17 unterteilt; neue Ansprüche 20 und 21 hinzugefügt."

"Erklärung nach Artikel 19(1)" (Regel 46.4)

Den Änderungen kann eine Erklärung beigelegt werden, mit der die Änderungen erläutert und ihre Auswirkungen auf die Beschreibung und die Zeichnungen dargelegt werden (die nicht nach Artikel 19 (1) geändert werden können).

Die Erklärung wird zusammen mit der internationalen Anmeldung und den geänderten Ansprüchen veröffentlicht.

Sie ist in der Sprache abzufassen, in der die internationale Anmeldung veröffentlicht wird.

Sie muß kurz gehalten sein und darf, wenn in englischer Sprache abgefaßt oder ins Englische übersetzt, nicht mehr als 500 Wörter umfassen

Die Erklärung ist nicht zu verwechseln mit dem Begleitschreiben, das auf die Unterschiede zwischen den Ansprüchen in der eingereichten Fassung und den geänderten Ansprüchen hinweist, und ersetzt letzteres nicht. Sie ist auf einem gesonderten Blatt einzureichen und in der Überschrift als solche zu kennzeichnen, vorzugsweise mit den Worten "Erklärung nach Artikel 19 (1)".

Die Erklärung darf keine herabsetzenden Äußerungen über den internationalen Recherchenbericht oder die Bedeutung von in dem Bericht angeführten Veröffentlichungen enthalten. Sie darf auf im internationalen Recherchenbericht angeführte Veröffentlichungen, die sich auf einen bestimmten Anspruch beziehen, nur im Zusammenhang mit einer Änderung dieses Anspruchs Bezug nehmen.

Auswirkungen eines bereits gestellten Antrags auf internationale vorläufige Prüfung

Ist zum Zeitpunkt der Einreichung von Änderungen nach Artikel 19 bereits ein Antrag auf internationale vorläufige Prüfung gestellt worden, so sollte der Anmelder in seinem Interesse gleichzeitig mit der Einreichung der Änderungen beim Internationalen Büro auch eine Kopie der Änderungen bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde einreichen (siehe Regel 62.2 a), erster Satz).

Auswirkungen von Änderungen hinsichtlich der Übersetzung der internationalen Anmeldung beim Eintritt in die nationale Phase

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß bei Eintritt in die nationale Phase möglicherweise anstatt oder zusätzlich zu der Übersetzung der Ansprüche in der eingereichten Fassung eine Übersetzung der nach Artikel 19 geänderten Ansprüche an die bestimmten/ausgewählten Ämter zu übermitteln ist.

Nähere Einzelheiten über die Erfordernisse jedes bestimmten/ausgewählten Amts sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

1
2
3
4
5

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artik 118 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts C 1047 PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/00268	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20/01/1998	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 24/01/1997
Anmelder SCHWEIZ. SERUM- & IMPFINSTITUT BERN et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,
 - ☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
 - ☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,
 - ☐ dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
 - ☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung
 - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung
 - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:
 - Abb. Nr. _____ ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
 - ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
 - ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
 - ☒ keine der Abb.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00268

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C12P19/04 A61K39/02 A61K39/385 A61K47/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C12P A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 407 037 A (MERCK & CO. INC. NC.) 9. Januar 1991 siehe das ganze Dokument	1-22
X	E. C. GOTSCHLICH ET AL.: "Human Immunity to the Meningococcus." J. EXP. MED., Bd. 129, Nr. 4, 1969, Seiten 1349-1365, XP002063730 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	1-22

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. April 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22. 05. 98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Douschan, K

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00268

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0407037 A	09-01-91	CA 2018709 A	12-12-90
		CY 1982 A	05-09-97
		DE 69012682 D	27-10-94
		HK 8097 A	24-01-97
		JP 3095201 A	19-04-91
		US 5019502 A	28-05-91
		US 5045456 A	03-09-91
		US 5039610 A	13-08-91

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

09/355220

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts C 1047 PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 98/00268	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20/01/1998	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 24/01/1997
Anmelder SCHWEIZ. SERUM- & IMPFINSTITUT BERN et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 2 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).
2. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).
3. ☐ In der internationalen Anmeldung ist ein Protokoll einer Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz offenbart; die internationale Recherche wurde auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt,
 - ☐ das zusammen mit der internationalen Anmeldung eingereicht wurde.
 - ☐ das vom Anmelder getrennt von der internationalen Anmeldung vorgelegt wurde,
 - ☐ dem jedoch keine Erklärung beigelegt war, daß der Inhalt des Protokolls nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der eingereichten Fassung hinausgeht.
 - ☐ das von der Internationalen Recherchenbehörde in die ordnungsgemäße Form übertragen wurde.
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung
 - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt.
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung
 - ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
 - ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der Feld III angegebenen Fassung von dieser Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Internationalen Recherchenbehörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen:
Abb. Nr. ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen ☒ keine der Abb.
 - ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
 - ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C12P19/04 A61K39/02 A61K39/385 A61K47/36

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C12P A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 407 037 A (MERCK & CO. INC. NC.) 9. Januar 1991 siehe das ganze Dokument ---	1-22
X	E. C. GOTSCHLICH ET AL.: "Human Immunity to the Meningococcus." J. EXP. MED., Bd. 129, Nr. 4, 1969, Seiten 1349-1365, XP002063730 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	1-22

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. April 1998

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12.05.98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Douschan, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/00268

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0407037 A	09-01-91	CA 2018709 A	12-12-90
		CY 1982 A	05-09-97
		DE 69012682 D	27-10-94
		HK 8097 A	24-01-97
		JP 3095201 A	19-04-91
		US 5019502 A	28-05-91
		US 5045456 A	03-09-91
		US 5039610 A	13-08-91
